

48230a



УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.311.2:615.37

**Жаркова
Ольга Александровна**

**ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА
И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПЕРИОДОНТИТА**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.00.36 – аллергология и иммунология

Работа выполнена в УО «Витебский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Новиков Павел Дмитриевич**, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент **Юпатов Геннадий Иванович**, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет»

доктор медицинских наук, профессор **Артишкевич Александр Сергеевич**, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного образования»

Оппонирующая организация:

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 26 апреля 2007 г. в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.04 при УО «Витебский государственный медицинский университет» по адресу: 210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. 22-53-80.

48230a



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа выполнена в ходе реализации научно-технического проекта по гранту Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Биадгезивная активность рецепторов лимфоцитов», № государственной регистрации 20023737, Б01-154 за период с 15.03.2002 по 28.02.2004 г.

Цель исследования: выявление и доказательство роли нарушений иммунного статуса больных в патогенезе хронического генерализованного периодонтита и их коррекция с помощью ликопида и лактобактерина.

Задачи исследования

1. Выявить нарушения в общем и местном иммунном статусе больных хроническим генерализованным периодонтитом и провести корреляцию его показателей в зависимости от клинических проявлений заболевания.
2. Оценить взаимосвязь показателей общего и местного иммунитета с состоянием микробиоценоза при полости рта при хроническом генерализованном периодонтите.
3. Разработать и научно обосновать включение иммунокоррекции ликопидом и комбинированной иммунотерапии ликопидом и лактобактерином в комплексное лечение хронического генерализованного периодонтита.
4. На основании полученных результатов провести сравнительную оценку эффективности иммунокоррекции ликопидом и комбинированной иммунотерапии ликопидом и лактобактерином в комплексном лечении хронического генерализованного периодонтита.
5. Рекомендовать предложенные методы иммунокоррекции в практику здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие хронического генерализованного периодонтита протекает на фоне иммунодефицита, о чем свидетельствуют сниженные показатели ($p < 0,05$) общего и местного иммунного статуса больных ($CD3^+$, $CD4^+$,

CD21 субпопуляции лимфоцитов, IgA). Пародонтит у данных лиц характеризуется вялым хроническим течением с относительно короткими периодами ремиссии после проведения традиционной терапии.

2. Применение в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита иммунокоррекции ликолидом на основании проведенного рандомизированного исследования патогенетически обосновано, позволяет устранить явления иммунодефицита общего и местного иммунного статуса, значительно повысить эффективность лечения по сравнению с традиционным методом, увеличить длительность ремиссии с $0,47 \pm 0,15$ до $1,32 \pm 0,24$ года ($p < 0,01$).
3. Комбинированная иммунотерапия ликолидом и лактобактерином оказывает более выраженный терапевтический эффект в силу ее одновременного положительного воздействия на параметры иммунного статуса и состояния микробиоценоза полости рта, что подтверждается иммунологическими и микробиологическими исследованиями.

Личный вклад соискателя. Цель и задачи исследования сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Разработка карт и программы обследования, формирование групп больных, их лечение и оценка отдаленных результатов проведены автором лично. Иммунологические исследования проведены в иммунологическом отделе клинико-диагностической лаборатории Витебской областной клинической больницы. Микробиологические исследования осуществлены на кафедре клинической микробиологии Витебского государственного медицинского университета и в Республиканском центре «Инфекция в хирургии» на базе Витебской областной клинической больницы. Забор материала для исследования проведен автором. Статистическая и графическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования, проведение литературного обзора по изучаемой проблеме, написание глав диссертации выполнено автором самостоятельно.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: заседаниях кафедры клинической

иммунологии и аллергологии с курсом ПК и ПК (2003, 2004, 2005, 2006 гг.); клинических конференциях кафедры (2005, 2006 гг.); 59-ой научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ (Витебск, 2004 г.); научно-практических конференциях студентов и молодых ученых ВГМУ (2004, 2005, 2006 гг.); V съезде стоматологов Республики Беларусь (Брест, 2004 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы периодонтологии» (Витебск, 2005 г.). Сделано 7 устных докладов и 1 стендовый доклад.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 12 работ. Из них: рецензируемых журнальных статей – 4 (объем публикаций составляет 1,96 авторских листа); статей в материалах конференций и съездов – 6; тезисов докладов – 2. Количество публикаций без соавторов – 7.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 26 рисунками (17 страниц). Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, приложения с актами внедрения. Библиография включает 206 источников, из них 144 – русскоязычные работы и 62 – иностранные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено обследование и лечение 67 человек обоего пола (39 женщин, 28 мужчин) в возрасте от 20 до 48 лет с хроническим генерализованным периодонтигом средней степени тяжести. Кроме того, было обследовано 20 практически здоровых человек, без явлений воспаления в периодонтальных тканях.

При подборе пациентов исключали больных с тяжелой соматической патологией. Из наблюдаемых 67 человек у 39 больных были заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит – у 28-ми, язвенная болезнь желудка – у 7-ми, хронический холецистит – у 4-х. Обострений сопутствующих

заболеваний у пациентов на момент обследования не отмечалось. Обследуемые группы больных достоверно не различались ($p > 0,05$) по полу, возрасту и частоте встречаемости сопутствующей патологии. При наборе обследуемых лиц особое внимание уделялось анамнестическим данным (давность заболевания, длительность ремиссии, лечение и его результаты). На основе этих данных из 270 пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении у периодонтолога в течение 3-8 лет, были выбраны 67 (24,8%) больных, страдающих хроническим генерализованным периодонтитом средней степени тяжести с клиническими признаками вторичной иммунной недостаточности: хронический вялотекущий воспалительный процесс в тканях периодонта, относительно малые сроки ремиссии (в среднем 0,42 года), слабая результативность от традиционной терапии.

Выбранные больные рандомизированным методом распределены на 3 группы в зависимости от проводимого далее лечения. Рандомизация исследования осуществлялась двойным слепым методом при включении больного в исследовательские группы.

В контрольную группу (III) вошло 22 больных, которые получали традиционное лечение, включающее: профессиональную гигиену полости рта в полном объеме (мотивация, обучение гигиене, удаление наддесневых и поддесневых зубных отложений, полировка зубов), устранение местных факторов, способствующих скоплению и активации действия микробного фактора, местную противовоспалительную терапию, закрытый кюретаж периодонтальных карманов.

I основную группу составили 27 больных, которым в комплекс традиционного лечения ввели иммунокоррекцию с применением ликопида.

II основная группа из 18 человек наряду с традиционным лечением получала комбинированную иммунотерапию с использованием ликопида и лактобактерина.

Иммунологическое обследование включало исследование клеточного иммунитета и определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3,

CD4, CD8, CD21, CD25) с помощью моноклональных антител (МКАТ); выявление иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке и ротовой жидкости оценивалось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по методу ПЭГ-преципитации.

Клинические: оценка стоматологического, периодонтологического и общего здоровья пациента базировалось на рекомендациях ВОЗ с регистрацией клинических индексов. Гигиеническое состояние полости рта регистрировалось по упрощенному индексу гигиены полости рта OHI-S (J.C. Green; J.R. Vermillon, 1964), степень воспаления десны по папиллярно-маргинально-альвеолярному индексу РМА (Schour, Massler, 1948) в модификации Pigma C. (1960), оценивался индекс кровоточивости десневой бороздки по Muhleman H.R. (1971) в модификации Cowell I. (1975), велся учет данных рентгенологического исследования.

Для характеристики микробиоценоза зубодесневых карманов проводились микробиологические исследования. Из периодонтальных карманов исследуемых зубов материал забирали стерильными ватными турундами на корневых иглах с последующим погружением его в пробирки с транспортными средами (тиогликоливая, сахарный бульон). Материал для исследования забирали натошак, до утренней гигиенической чистки зубов. Для обнаружения различных видов стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на высокоселективном желточно-солевом агаре с азидом натрия, для кишечной группы бактерий использовали среду Эндо с генцианфиолетовым. Лактофлору выделяли с помощью среды «Лактобакагар», применяя методику количественного посева по Родману. Бактериальную обсемененность ротовой жидкости определяли способом десятикратных разведений на физиологическом растворе с последующим посевом на кровяной агар. Рост факультативных микроорганизмов учитывали через 24, 48 и 72 часа инкубации при 37°С. Идентификацию аэробных, факультативно-анаэробных и анаэробных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Наряду

с описанным и лабораторным методами использовалась и новая разработанная нами методика определения БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости.

Статистическую обработку полученных цифровых материалов производили с помощью программ Microsoft Excel 2000, Statgraphics Plus, Version 5.1. Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже $p < 0,05$, осуществлялся корреляционный анализ по Спирману и Кендалу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммунного статуса больных хроническим генерализованным периодонтитом. Данные иммунограмм обследуемых нами больных с хроническим генерализованным периодонтитом (ХГП) отражали наличие одностороннего дисбаланса в иммунном статусе (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели иммунного статуса у больных хроническим генерализованным периодонтитом в сравнении со здоровыми донорами ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n=20)	Больные ХГП (n=67)
ФИ (%)	65,05 \pm 5,8	65,16 \pm 6,5
ФЧ	11,9 \pm 2,1	11,8 \pm 0,96
CD3 (%)	56,1 \pm 4,2	47,9 \pm 2,7 *
CD4 (%)	39,8 \pm 3,0	31,8 \pm 2,5 *
CD8 (%)	21,7 \pm 3,09	20,5 \pm 2,91
CD25 (%)	15,5 \pm 1,9	17,8 \pm 1,3
CD21 (%)	20,55 \pm 1,6	17,6 \pm 1,1 *
ИРИ	1,84 \pm 0,19	1,53 \pm 0,13 *
ЦИК, усл.ед.	55,8 \pm 9,2	64,3 \pm 11,3
IgA, г/л	2,21 \pm 0,55	1,75 \pm 0,34*
IgM, г/л	1,66 \pm 0,49	1,84 \pm 0,45
IgG, г/л	11,6 \pm 2,08	16,95 \pm 3,25*

Примечание. * – отличие между группами с $p < 0,05$

По результатам обследования больных с ХПГ было обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней $CD3^+$ Т-общих и $CD4^+$ Т-хелперов по сравнению с их уровнем у здоровых доноров. Содержание $CD8^+$ Т-лимфоцитов, относящихся к цитотоксической популяции, не отличалось от среднего уровня здоровых доноров. В результате нарушения соотношения субпопуляций $CD4^+$ Т-хелперов и $CD8^+$ Т-лимфоцитов был снижен иммуnoreгуляторный индекс, в основном за счет дефицита $CD4^+$ Т-хелперов ($p < 0,05$).

У больных всех трех групп было обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня В-лимфоцитов ($CD21$). Функция В-лимфоцитов оценивалась интенсивностью антителообразования – IgA, IgM, IgG. Выявлено снижение уровня IgA ($p < 0,05$), при неизменной концентрации IgM. Уровень IgG у больных был выше по сравнению с аналогичным параметром у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Результаты иммунологического исследования ротовой жидкости показали, что у обследуемых больных с ХПГ имеются существенные сдвиги в местном иммунитете. В среднем по группам отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня IgA ($0,1 \pm 0,03$ г/л при уровне здоровых лиц $0,18 \pm 0,012$ г/л). По содержанию IgG статистически достоверной разницы не обнаружено, хотя у части пациентов, что составило 13,5%, уровень IgG был выше в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами. Причем среди больных были выявлены лица с выраженным иммунодефицитом полости рта, который выражался в полном отсутствии IgA у 18 обследуемых (26,8%), IgG у 15 (22,3%), а в некоторых случаях (8 чел., 18,9%) – с одновременным отсутствием IgA, IgG.

Корреляционные взаимосвязи клинических, иммунологических и микробиологических показателей при хроническом генерализованном периодонтите. Значение индекса гигиены полости рта (ОHI-S) находилось в отрицательной корреляционной зависимости от уровня IgA в ротовой жидкости: при ухудшении гигиены полости рта с возрастанием индекса ОHI-S уменьшалось содержание IgA в ротовой жидкости ($r = -0,3$; $p < 0,05$). Также статистически была подтверждена обратная связь между концентрацией IgA в ротовой жидко-

сти и степени выраженности клинического индекса РМА, характеризующего степень воспаления в десне; по мере нарастания выраженности воспалительных явлений в десне снижалась концентрация IgA в ротовой жидкости ($r=-0,37$; $p<0,05$). Полученные данные отражают взаимосвязь величины местного иммунодефицита по IgA со степенью выраженности воспалительного процесса в тканях десны. Особый интерес представило нахождение прямой зависимости между содержанием в крови $CD4^+$ Т-хелперов и длительностью ремиссии у обследуемых больных: с увеличением числа лимфоцитов с маркером $CD4^+$ продолжительность периода ремиссии была больше ($r=0,47$; $p<0,05$).

Результаты микробиологических исследований периодонтальных карманов выявили, что ХГП сопровождался изменениями в составе симбиотической микрофлоры. У значительного числа обследуемых больных ($73\pm0,05\%$) были выявлены нарушения микробиоценоза полости рта, носящие характер дисбактериозов. Общая микробная обсемененность периодонтальных карманов варьировалась в широких пределах: от 3×10^3 до 5×10^5 КОЕ/мл. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами были гемолитические стрептококки (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*), негемолитические стрептококки, стафилококки, пептострептококки, вейллонеллы, бактероиды. Среди них высеяны микроорганизмы, обладающие высоким патогенным потенциалом (β -гемолитические стрептококки, *S. aureus*, *Fusobacterium* spp, *Eubacterium* spp). Лактобактерии были обнаружены лишь у $38,8\pm0,11\%$ обследуемых больных.

БАПНА-амидазная (протеолитическая) активность ротовой жидкости для контрольной группы составила $2,73\pm0,51$ пкт. У больных ХГП обнаружен более высокий уровень БАПНА-амидазной активности, который составил $3,563\pm0,436$ пкт, что было достоверно ($p<0,05$) с группой контроля. Между уровнем IgA и БАПНА-амидазной активностью ротовой жидкости больных выявлена отрицательная обратная связь: чем выше была БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости, тем ниже была концентрация в ней IgA ($r=-0,37$; $p<0,05$), что демонстрирует возможное влияние бактериальных протеолитических ферментов на разрушение данного класса иммуноглобулина и позволяет

высказать предположение о том, что у больных ХПГ активность протеиназ взаимосвязана с местными иммунными реакциями. Установлено также, что БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости находится в прямой корреляционной зависимости с клиническими индексами ОНІ-S и РМА ($r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p<0,05$), что говорит об активации протеиназ при воспалении пораженных тканей периодонта и позволяет предположить, что данные факторы являются информативными для диагностики и оценки течения воспалительного процесса при периодонтите.

Динамика клинических показателей у больных с хроническим генерализованным периодонтитом после иммунокорригирующей терапии. За период лечения у всех наблюдаемых больных заметно улучшалось гигиеническое состояние полости рта (ОНІ-S), достигнув хорошего уровня. Значения индекса кровоточивости претерпели положительные изменения, что выражалось в редукции показателя – 66,6% в I группе, 80,8% во II группе, 52% в III группе. Редукция показателя РМА (уровень воспаления в тканях десны) у пациентов I, II, III групп составила 88,2%, 92,7% и 72,2% соответственно. Уменьшение глубины периодонтальных карманов (ПК) прослеживалось во всех группах, причем в I группе их глубина уменьшалась в среднем на 0,8 мм, во II группе – на 0,9 мм, а в III группе соответственно на 0,48 мм. Данные по динамике клинических индексов представлены в таблице 2.

Было замечено, что более выраженный клинический результат лечения регистрировался у больных I, II основных групп с иммунокоррекцией, по сравнению с контрольной группой традиционного лечения, о чем свидетельствовала статистически значимая динамика клинических индексов (ИК, РМА, глубина ПК). Причем отмеченная положительная тенденция по клиническим показателям ИК, РМА была максимально выражена во II основной группе с комбинированной иммунотерапией ликолипидом и лактобактерином, что было достоверно не только с исходным уровнем ($p<0,01$), но и с данными после лечения в контрольной III группе ($p<0,01$) и I основной группе ($p<0,05$).

Таблица 2 – Динамика клинических индексов до и после лечения у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом основных (I, II) и контрольной (III) групп

Показатели	Основная группа (I) – ликопид n=27		Основная группа (II) – ликопид + лакто- бактерин n=18		Контрольная группа (III) – традиционное лечение n=22		Р между группами
	до (M±m)	после (M±m)	до (M±m)	после (M±m)	до (M±m)	после (M±m)	
ОHI-S	2,5±0,6	0,4±0,2	2,3±0,61	0,33±0,2	2,6±0,6	0,6±0,3	$p_1<0,01$; $p_2<0,01$; $p_3<0,01$
ИК по Мюл- леману	2,4±0,6	0,8±0,5	2,3±0,48	0,44±0,23	2,5±0,6	1,2±0,5	$p_1<0,01$; $p_{1-3}<0,01$; $p_2<0,01$; $p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,01$; $p_3<0,01$
PMA	40,8±5,7	4,8±2,8	40,3±6,3	2,94±1,04	41,6±5,9	11,6±3,2	$p_1<0,01$; $p_{1-3}<0,01$; $p_2<0,01$; $p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,01$; $p_3<0,01$
Глуби- на ПК	4,8±0,4	4,0±0,25	4,7±0,24	3,8±0,23	4,7±0,3	4,3±0,35	$p_1<0,05$; $p_{1-3}<0,05$; $p_2<0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_3<0,05$

Примечание:

p_1 – отличие показателей до и после лечения в I группе;

p_2 – отличие показателей до и после лечения во II группе;

p_3 – отличие показателей до и после лечения в III группе;

p_{1-3} – отличие показателей после лечения между I и III группой;

p_{2-3} – отличие показателей после лечения между II и III группой;

p_{1-2} – отличие показателей после лечения между I и II группой.

Длительность ремиссии составила в среднем по I основной группе с иммунокоррекцией ликопидом $1,32\pm0,24$ года; во II основной группе с иммунотерапией ликопидом и лактобактерином – $1,8\pm0,3$ года. Рентгенологический контроль свидетельствовал о стабилизации деструктивных процессов кости альвеолярных отростков. В III контрольной группе с традиционным лечением признаки воспаления рецидивировали к исходной клинической картине через $0,68\pm0,22$ года.

Изменение иммунологических показателей у больных с хроническим генерализованным периодонтитом после лечения традиционным и иммунокорректирующими методами. Иммунологические критерии после лечения в группах больных с применением моноиммунокоррекции ликопидом и комбинированной иммунотерапии ликопидом и лактобактерином свидетельствовало о позитивной модуляции основных показателей иммунного статуса в отличие от контрольной группы больных с традиционным лечением (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей иммунного статуса до и после лечения у пациентов с хроническим генерализованным периодонитом основных (I, II) и контрольной (III) групп

Показатели	Основная группа (I) – ликопид n = 27		Основная группа (II) – ликопид + лактобакте- рин n = 18		Контрольная группа (III) – традиционное лечение n = 22		Р между группами
	до (M±m)	после (M±m)	до (M±m)	после (M±m)	до (M±m)	после (M±m)	
ФИ (%)	66,5±6,5	75,4±4,82	66,16±6,05	74,8±3,6	62,6±6,56	63,2±5,4	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
ФЧ	11,64±1,2	12,51±0,36	11,75±0,9	12,97±0,41	12,07±0,85	11,7±0,79	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
CD3 (%)	48,1±2,4	56,0±1,3	47,72±2,8	54,77±1,1	48,8±2,7	49,6±1,8	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
CD4 (%)	30,9±2,38	37,6±1,37	33,9±2,21	42,11±1,23	31,2±2,54	33,5±1,36	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₂ <0,05
CD8 (%)	19,9±3,2	22,0±3,9	21,38±3,12	23,3±2,93	20,6±2,2	20,7±2,2	
CD25 (%)	17,5±1,25	20,0±0,85	18,61±1,32	21,3±0,96	17,5±1,44	17,8±0,62	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
CD21 (%)	17,3±1,3	21,8±1,1	18,1±1,1	22,1±1,21	17,6±1,03	18,9±1,26	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
ИРИ	1,57±0,16	1,74±0,11	1,58±0,1	1,83±0,12	1,51±0,13	1,62±0,19	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
ЦИК, усл. ед.	63,5±12,0	55,6±11,4	62,05±9,8	53,05±7,5	67,1±11,4	62,0±10,8	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
IgA сыв. г/л	1,71±0,37	2,17±0,6	1,86±0,29	2,33±0,68	1,72±0,33	1,75±0,49	p ₁ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
IgM сыв. г/л	1,93±0,5	2,1±0,4	1,63±0,49	1,92±0,45	1,89±0,3	1,87±0,3	
IgG сыв. г/л	17,47±3,1	17,35±2,3	16,39±3,41	16,87±3,15	16,79±3,2	17,07±2,96	

Примечание:

p₁ – отличие показателей до и после лечения в I группе;

p₂ – отличие показателей до и после лечения во II группе;

p₁₋₃ – отличие показателей между I и III группой;

p₂₋₃ – отличие показателей после лечения между II и III группой;

p₁₋₂ – отличие показателей после лечения между I и II группой.

Так, на фоне проводимого лечения в I и во II основных группах наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение фагоцитарной активности макрофагов и фагоцитарного числа. Отмечено положительное влияние иммунокорригирующих методик на Т-клеточное звено иммунитета больных ХГП. Процентное содержание $CD3^+$ Т-общих и $CD4^+$ Т-хелперов достоверно возросло: в частности, по $CD3^+$ -маркеру эта динамика составила в I основной группе $56,0 \pm 1,3\%$ при $48,1 \pm 2,4\%$ до коррекции ($p < 0,05$), во II основной группе $54,77 \pm 1,1\%$ при $47,72 \pm 2,8\%$ до коррекции ($p < 0,05$); по $CD4^+$ -маркеру в I основной группе $37,6 \pm 1,37\%$ при $30,9 \pm 2,38\%$ до коррекции ($p < 0,05$), во II основной группе $42,11 \pm 1,23\%$ при $33,9 \pm 2,21\%$ до коррекции ($p < 0,05$). В результате описанных изменений происходило устранение дисбаланса иммунорегуляторных субпопуляций $CD4^+/CD8$ с достоверным ($p < 0,05$) повышением иммунорегуляторного индекса в основном за счет $CD4^+$ Т-хелперов.

Необходимо заметить, что во II основной группе с комбинированной иммунотерапией ликолипидом и лактобактерином наблюдалась более выраженная динамика повышения $CD4^+$ Т-хелперов, что было достоверно как с группой контроля ($p < 0,05$), так и с I основной группой ($p < 0,05$), где проводилась иммунокоррекция одним ликолипидом. Вышеизложенное обстоятельство может говорить о положительном иммуностимулирующем эффекте лактобактерина. В результате проведенной иммунокоррекции в обеих основных группах выявлялось статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение клеток с маркером $CD25^+$. Наблюдалось достоверное увеличение содержания В-лимфоцитов ($CD21$), что составило в I основной группе $21,8 \pm 1,1\%$ при $17,3 \pm 1,3\%$ до коррекции ($p < 0,05$), во II основной группе соответственно $22,1 \pm 1,21\%$ при $18,0 \pm 1,1\%$ до коррекции ($p < 0,05$)).

Уровень IgA в крови в основных группах после проведенного лечения достоверно возрос ($p < 0,05$). По показателям содержания IgM, IgG в обследуемых группах достоверных изменений не обнаружено.

После лечения в I группе с иммунокоррекцией ликолипидом отмечено повышение уровня IgA в ротовой жидкости с $0,09 \pm 0,011$ г/л до $0,16 \pm 0,024$ г/л

($p < 0,05$). Во II группе с комбинированной иммунотерапией ликопидом и лактобактерином наблюдалось более выраженное возрастание концентрации IgA в ротовой жидкости с $0,12 \pm 0,026$ г/л до $0,3 \pm 0,041$ г/л, что было достоверно как с уровнем до лечения ($p < 0,01$), так и по сравнению с I основной группой, получавшей иммунокоррекцию ликопидом ($p < 0,01$). У больных, у которых первоначально регистрировалось повышенное содержание IgG в ротовой жидкости, отмечалось снижение его уровня с $0,37 \pm 0,037$ г/л до $0,089 \pm 0,012$ г/л ($p < 0,05$).

В контрольной группе с традиционным лечением по показателям содержания IgA и IgG в ротовой жидкости достоверных изменений не выявлено. Хотя, у 7 (31,8%) из 22 больных был отмечен незначительный подъем уровня IgA в ротовой жидкости, а у 14 (63,6%) человек некоторое снижение уровня IgG, но что не оказало существенного влияния на среднегрупповые показатели, и говорило о присутствии иммунного дисбаланса в полости рта по данным иммуноглобулинам после проведенной традиционной терапии.

Влияние иммунокоррекции на микробиологические показатели у больных с хроническим генерализованным периодонтитом. В показателях общей микробной обсемененности ротовой жидкости и периодонтальных карманов ни в одной из обследуемых групп четкой и достоверной динамики до и после проведенного лечения не выявлено. Хотя, на индивидуальном уровне у ряда пациентов было зарегистрировано падение общего количества микроорганизмов, но в среднегрупповых показателях данный факт не нашел своего отражения. Однако, было отмечено, что после проведения курса комбинированной иммунотерапии у пациентов II группы наблюдалась положительная динамика микробиоценоза полости рта. Так, частота выделения лактофлоры у пациентов данной группы на конец лечения составила $94,4 \pm 0,55\%$ ($p < 0,01$). Кроме этого, выявлено достоверное снижение частоты высеваемости периодонтопатогенной флоры β -гемолизического стрептококка (с $58\% \pm 0,14$ до $8,3\% \pm 0,08$, $p < 0,01$), *Fusobacterium* spp (с $16,6\% \pm 0,9$ до $5,5\% \pm 0,03$, $p < 0,01$) и полная элиминация *Enterobacterium* spp, *S. aureus* ($p < 0,05$). При этом это было сопряжено с достоверным увеличением выделения микроорганизмов, которые являются предста-

вителями бактериоценоза здоровой полости рта: α -гемолитического стрептококка (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*) с $66,7\% \pm 0,11$ до 100% случаев ($p < 0,05$). В результате проведенной иммунокоррекции липоидом отмечалось достоверное снижение БАПНА-амидазной активности с $3,563 \pm 0,436$ до $1,393 \pm 0,371$ пкт ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований сформулированы следующие **выводы:**

1. У больных с хроническим генерализованным периодонтитом выявлены признаки недостаточности как в общем, так и в местном иммунном статусе, что позволило констатировать наличие у данной категории больных иммунодефицитной болезни, которая и обуславливала хронический затяжной характер течения процесса с короткими периодами ремиссии [1, 3, 6, 9, 10, 12].
2. Иммунный статус больных хроническим генерализованным периодонтитом по результатам анализа общего и местного иммунного статуса характеризовался достоверным ($p < 0,05$) снижением количества лимфоцитов, несущих маркеры $CD3^+$ ($47,9 \pm 2,7$ при норме доноров $56,1 \pm 4,2$); $CD4^+$ ($31,8 \pm 2,5$ при норме $39,8 \pm 3,0$); $CD21$ ($17,6 \pm 1,1$ при норме $20,55 \pm 1,6$); уменьшением уровня IgA в сыворотке крови ($1,75 \pm 0,34$ при норме $2,21 \pm 0,55$, $p < 0,05$) и ротовой жидкости ($0,1 \pm 0,03$ при норме $0,18 \pm 0,012$, $p < 0,05$) [1, 2, 8, 10].
3. Установлены корреляционные связи между иммунными показателями у больных хроническим генерализованным периодонтитом и особенностями выраженности клинических индексов. Интенсивность воспалительных явлений в десне по индексу РМА находилась в обратной корреляции с содержанием IgA в ротовой жидкости ($r = -0,37$; $p < 0,05$). Прямая корреляционная зависимость обнаружена между уровнем $CD4^+$ Т-хелперов и длительностью ремиссии у больных ($r = 0,47$; $p < 0,05$). Выявлена обратная корреляционная зависимость БАПНА-амидазной активности с уровнем IgA в ротовой жидко-

сти ($r=-0,37$; $p<0,05$), и прямая ее связь со степенью выраженности клинических индексов ОНІ-S и РМА ($r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p<0,05$). Показано, что снижение иммунитета слизистой оболочки полости рта и параметров общего иммунитета у больных с хроническим генерализованным периодонтитом являются предрасполагающими факторами, влияющими на характер клинического течения заболевания, что позволяет обосновать применение иммунотерапии в комплексном лечении данной категории больных [1, 4, 5, 9, 10].

4. Использование как иммунокоррекции ликолидом, так и комбинированной иммунотерапии ликолидом и лактобактерином в комплексе с традиционным лечением при хроническом генерализованном периодонтите обеспечивает статистически достоверную динамику нормализации показателей общего ($CD3^+$ Т-общих, $p<0,05$; $CD4^+$ Т-хелперов, $p<0,05$; $CD21$, $p<0,05$; IgA, $p<0,05$) и местного иммунного статуса (IgA, $p<0,05$); повысило качество лечения в виде проявившейся стабилизации патологического процесса в тканях периодонта и более длительной ремиссии заболевания ($1,53\pm0,36$ года, $p<0,01$) [1, 2, 7, 12].
5. Комбинированная иммунотерапия ликолидом и лактобактерином по сравнению с монокоррекцией ликолидом оказала более выраженный терапевтический эффект в виде более значимой ($p<0,05$) динамики по ряду иммунных показателей ($CD4^+$ Т-хелперы, IgA ротовой жидкости), а также нашла свое отражение в коррекции микробиоценоза полости рта (уменьшение частоты выделения периодонтопатогенной микрофлоры, $p<0,05$; увеличение высеваемости лактобактерий, $p<0,01$) [3, 10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Обследование больных с хроническим генерализованным периодонтитом рекомендуется дополнять оценкой иммунного статуса пациента с анализом параметров общего и местного иммунитета (рекомендуемые оценочные показатели: $CD3^+$ Т-общие, $CD4^+$ Т-хелперы, ИРИ, $CD21$, IgA), что внесет существенный вклад в диагностику, прогнозирование течения заболевания,

контроль эффективности лечения, определение сроков динамического наблюдения. Изучение степени нарушений местных механизмов резистентности у больных хроническим генерализованным периодонтитом следует дополнять микробиологическими исследованиями на предмет обнаружения дисбактериоза полости рта, что позволит сделать более обоснованный выбор лекарственных средств, включаемых в комплекс лечения больных данным видом патологии.

2. В комплексное лечение хронических генерализованных периодонтитов рекомендуется включение иммунокоррекции ликолипидом, что следует рассматривать как необходимое условие повышения эффективности лечения в целях нормализации иммунных показателей и достижения стойкой клинической ремиссии.
3. В целях коррекции иммунодефицита и дисбиотических нарушений в комплекс лечебных мероприятий больным рекомендуется включать комбинированную иммунотерапию, сочетающую иммуномодулятор ликолипид и зубиотик лактобактерин.

Указанные лекарственные средства для иммунотерапии рекомендуется использовать по ниже описанным методикам.

Ликолипид необходимо назначать за 30 минут до еды по 1 мг 2 раза в сутки сублингвально в течение 10 дней.

Курс терапии лактобактерином рекомендуется проводить в виде местного и общего лечения на протяжении 14 дней. Местная терапия лактобактерином: препарат в виде взвеси вносить непосредственно в периодонтальные карманы под изолирующую парафиновую повязку для депонирования лекарственного препарата 1 раз в день, предварительно растворив содержимое флакона (5 биодоз) в 1 мл дистиллированной воды. Общая терапия лактобактерином: прием внутрь по 5 биодоз в сутки (1,5-1,7 биодозы на прием 3 раза в день между приемами пищи).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Жаркова, О.А. Оценка клинико-иммунологической эффективности использования ликопида в комплексном лечении хронического генерализованного периодонтита / О.А. Жаркова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – №4. С. 19-22.
2. Жаркова, О.А. Клинико-иммунологическая эффективность использования препарата «Ликопид» в комплексном лечении хронического генерализованного периодонтита / О.А. Жаркова // Современная стоматология. – 2005. – №4. – С. 48-49.
3. Жаркова, О.А. Комбинированная иммунотерапия больных хроническим генерализованным периодонтитом / О.А. Жаркова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – №2. – С. 6-13.
4. Жаркова, О.А. Иммунологические и микробиологические аспекты хронических генерализованных периодонтитов / О.А. Жаркова // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т. 5, №3. – С. 105-111.

Материалы конференций и съездов

5. Трипсиноподобная активность слюны у больных с хроническим периодонтитом на фоне иммуномодулирующей терапии / О.А. Жаркова [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы 56-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. – Витебск, 2004. – с. 228-231.
6. Жаркова, О.А. Динамика БАПНА-амидазной активности при заболеваниях полости рта / О.А. Жаркова, А.А. Кабанова, И.О. Карпенко // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы 57-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. – Витебск, 2005. – С. 239-240.

7. Жаркова, О.А. Эффективность лечения препаратом «Ликопид» больных с хроническим генерализованным периодонтитом / О.А. Жаркова // Материалы V съезда стоматологов РБ. – Брест, 2005. – С. 211-212.
8. Жаркова, О.А. Использование препарата «Ликопид» в комплексном лечении хронического генерализованного периодонтита / О.А. Жаркова // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации. Материалы 61-й научной сессии университета. – Витебск, 2006. – С. 13-15.
9. Жаркова, О.А. Корреляционные взаимосвязи клинико-иммунологических показателей при хроническом генерализованном периодонтите / О.А. Жаркова, И.Ю. Карпук // Материалы VI Международной научно-практической конференции. – Витебск, ВГМУ. – 2006. – С. 420-422.
10. Жаркова, О.А. Динамика клинических, иммунологических, микробиологических показателей в результате комбинированной иммунотерапии у больных с хроническим генерализованным периодонтитом / О.А. Жаркова // Материалы VI Международной научно-практической конференции. – Витебск, ВГМУ. – 2006. – С. 422-424.

Тезисы докладов

11. БАПНА-амидазная активность слюны у больных с хроническим генерализованным периодонтитом / Н.В. Семенова, О.А. Жаркова, А.А. Кабанова, И.О. Карпенко, В.К. Окулич // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации. Тезисы докладов 59-й научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ. – Витебск, 2004. – с. 13-14.
12. Жаркова, О.А. Оценка эффективности лечения препаратом «Ликопид» больных с хроническим генерализованным периодонтитом / О.А. Жаркова, В.К. Окулич // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации. Тезисы докладов 59-й научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ. – Витебск, 2004. – С. 7-8.

РЕЗЮМЕ

Жаркова Ольга Александровна

Оценка иммунного статуса и иммунокорригирующая терапия хронического генерализованного периодонтита

Ключевые слова: хронический генерализованный периодонтит, иммунный статус, иммунотерапия, липопид, лактобактерин.

Цель исследования: выявление и доказательство роли нарушений иммунного статуса больных в патогенезе хронического генерализованного периодонтита и их коррекция с помощью липоида и лактобактерина.

Методы исследования: иммунологические, клинические, микробиологические, статистические.

Полученные результаты и научная новизна. Впервые на основании комплексного анализа иммунологических показателей выявлены признаки недостаточности в общем и местном иммунном статусе больных с хроническим генерализованным периодонтитом, которые характеризуют его как иммунодефицитную болезнь, обуславливающую хронический затяжной характер течения процесса с короткими периодами ремиссии.

Обоснованы и предложены схемы включения иммунокоррекции липопидом и комбинированной иммунотерапии липопидом и лактобактерином в комплексное лечение хронического генерализованного периодонтита, что позволяет устранить явления иммунодефицита в общем и местном иммунном статусе, повысить эффективность традиционного лечения, значительно удлинить период ремиссии.

Рекомендации по использованию: рекомендуется для использования в диагностике и лечении хронического генерализованного периодонтита.

Область применения: медицина, в частности иммунология и периодонтология.

РЭЗЮМЭ

Жаркова Вольга Аляксандраўна

Ацэнка імуннага статусу і імунакарыгіруючая тэрапія хранічнага генералізаванага перыядангыту

Ключавыя словы: хранічны генералізаваны перыядангыт, імунны статус, імунатэрапія, лікапід, лактабактэрын.

Мэта даследавання: выяўленне і доказ ролі парушэнняў імуннага статусу хворых у патагенезе хранічнага генералізаванага перыядангыту і іх карэкцыя з дапамогай лікапіду і лактабактэрыну.

Метады даследавання: імуналагічныя, клінічныя, мікрабіялагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна. Упершыню на аснове комплекснага аналізу імуналагічных паказчыкаў выяўлены адзнакі недастатковасці ў агульным і мясцовым імунным статусе хворых з хранічным генералізаваным перыядангытам, якія характарызуюць яго як імунадэфіцытную хваробу, што абумоўлівае хранічны запяжны характар цяжэння працэсу з кароткімі перыядамі рэмісіі.

Абгрунтаваны і прапанаваны схемы ўключэння імунакарэкцыі лікапідам і камбінаванай імунатэрапіі лікапідам і лактабактэрынам у комплекснае лячэнне хранічнага генералізаванага перыядангыту, што дазваляе ліквідаваць з'явы імунадэфіцыту ў агульным і мясцовым імунным статусе, павысіць эфектыўнасць традыцыйнага лячэння, значна падоўжыць перыяд рэмісіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: рэкамендуецца для выкарыстання ў дыягностыцы і лячэнні хранічнага генералізаванага перыядангыту.

Вобласць прымянення: медыцына, у прыватнасці імуналогія і перыяданталогія.

Бібліятэка ВГМУ



SUMMARY

Zharkova Olga Alexandrovna

Estimation of immune status and immune correction therapy of chronic generalized periodontitis

Keywords: chronic generalized periodontitis, immune status, immunotherapy, licopid, lactobacterin.

Aim of investigation: to find out and to prove the role of disturbances in the immune status of patients in the pathogenesis of chronic periodontitis and their correction with licopid and lactobacterin.

Methods of investigation: immunologic, clinical, microbiological, statistics.

Results and scientific novelty. The signs of deficiency in the general and local immune status in patients with chronic generalized periodontitis are found out for the first time taking into consideration immunologic data received by complex analysis. These findings characterize it as immunodeficiency disease causing the chronic persistent course of the disease with short intervals of remission.

The schemes of introduction of immunocorrection with licopid and with combination of licopid and lactobacterin into the complex treatment of chronic generalized periodontitis have been proved and proposed. It allows to get rid of the signs of immunodeficiency in the general and local immune status, to increase the efficiency of traditional methods of treatment, to prolong to a great extent the intervals of remission.

Recommendations: can be used in diagnosis and treatment of chronic generalized periodontitis.

Fields of application: medicine, immunology and periodontology in particular.



Подписано в печать 20.03.2007 г. Формат 64х84 1/16

Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. 1,4

Тираж 60 экз. Заказ №391

Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет»

ЛИ №02330/0133209 от 30.04.2004 г.

Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный медицинский университет»,
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27